

DE4221255**Patent number:** DE4221255**Publication date:** 1994-01-05**Inventor:** GROS UDO DR (DE); ROEDING JOACHIM DR (DE); STANZL KLAUS DR (DE); ZASTROW LEONHARD DR (DE)**Applicant:** LANCASTER GROUP AG (DE)**Classification:****- International:** A61K8/14; A61K8/70; A61Q1/10; A61Q5/00; A61Q19/00; A61K8/14; A61K8/30; A61Q1/02; A61Q5/00; A61Q19/00; (IPC1-7): A61K7/48**- european:** A61K8/14; A61K8/70; A61Q1/10; A61Q5/00; A61Q19/00**Application number:** DE19924221255 19920626**Priority number(s):** DE19924221255 19920626**Also published as:**

WO9400098 (A1)

EP0645997 (A1)

FI946059 (A)

EP0645997 (B1)

SK279661B (B6)

[more >>](#)[Report a data error here](#)**Abstract of DE4221255**

A cosmetic is disclosed for aiding the transport of oxygen in the skin, as well as a process for preparing the same and its use. The problem with known cosmetics is the insufficient oxygen supply to the skin and adjacent tissues. The object of the invention provides a means to go beyond the stratum corneum of the skin and the epiderm by penetration processes in order to increase the oxygen concentration in the corial zone and adjacent tissues and to activate the metabolic processes. For that purpose, a cosmetic with asymmetrical lamellary aggregates consists of phospholipids and an oxygen-loaded fluorocarbon compound or a fluorocarbon compound mixture. The proportion of fluorocarbon compound lies in a range from 0.2 to 100 % by weight/volume, and it is contained in an excipient appropriate for dermatological uses. This cosmetic is prepared by emulsifying its components and is used in salves, creams, lotions, liquids, alcoholic extracts, pastes, powders, gels, tinctures on or plasters and bandages, or in a spray.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 42 21 255 A 1

(51) Int. Cl. 5:
A 61 K 7/48

DE 42 21 255 A 1

(21) Aktenzeichen: P 42 21 255.3
(22) Anmeldetag: 26. 6. 92
(23) Offenlegungstag: 5. 1. 94

(71) Anmelder:
Lancaster Group AG, 65185 Wiesbaden, DE

(74) Vertreter:
Felke, H.; Walter, W., Pat.-Anwälte, 10367 Berlin

(72) Erfinder:
Groß, Udo, Dr., O-1090 Berlin, DE; Röding, Joachim,
Dr., 6200 Wiesbaden, DE; Stanzl, Klaus, Dr., 5401
Waldesch, DE; Zastrow, Leonhard, Dr., O-1141
Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Phospholipide enthaltendes Kosmetikum

(57) Die Erfindung betrifft ein Kosmetikum zur Unterstützung des Sauerstofftransports in der Haut, ein Verfahren zu seiner Herstellung sowie die Verwendung desselben. Problem bei den bekannten Kosmetika ist die unzureichende Sauerstoffversorgung der Haut und des angrenzenden Gewebes. Erfungsaufgabe ist es daher, das Stratum corneum der Haut und die Epidermis durch Penetrationsvorgänge zu überwinden, um im corialen Bereich und angrenzendem Gewebe die Sauerstoffkonzentration zu erhöhen und Stoffwechselvorgänge zu aktivieren. Erfungsgemäß erfolgt dies durch ein Kosmetikum mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten, bestehend aus Phospholipiden und mit Sauerstoff beladenem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100% Gewicht/Volumen liegt, in einem für die dermatologischen Anwendung geeigneten Träger. Die Herstellung erfolgt durch Emulgierung der entsprechenden Bestandteile und die Verwendung in Salben, Cremes, Lotions, Wässern, alkoholischen Auszügen, Pasten, Pudern, Gelen, Tinkturen oder auf Verbänden und Pflastern bzw. in einem Spray.

DE 42 21 255 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Phospholipide enthaltendes Kosmetikum mit einer die Sauerstoffversorgung der Haut verbessernden Wirksamkeit.

- 5 Es ist bekannt, partikuläre Strukturen in Form wäßriger Phospholipid-Liposomen als kosmetische Präparate einzusetzen. Den aus natürlichen Phospholipiden z. B. Sojalecithin hergestellten Liposomen mit einer der Zellmembranstruktur entsprechenden lamellaren Bilayerstruktur werden strukturerneuernde Effekte und eine Verbesserung der Widerstandsfähigkeit der Haut zugeschrieben. Die Liposome durchdringen das stratum corneum und setzen sich an geschwächten Stellen der Epidermis fest und verbessern die Zwischenzellstruktur.
- 10 Eine Erhöhung der Wirksamkeit von Liposomen wird erreicht durch die Verkapselung von Wirkstoffen und die Herstellung liposomaler Kosmetika. Die DE-A-32 42 385 (L'OREAL) schützt eine liposomale Zusammensetzung, die in der Liposomen-Phase Polypeptidextrakte, Pflanzenextrakte (Almondermin) und UV-Lichtschutzfilter enthält.

- 15 Die Firma Dior vertreibt das Gesichtsgel "Capture", das 5% Thymusextrakt, 1% Collagen und Elastinpeptide sowie 0,1% Hyaluronsäure in Liposomen von 100 nm Durchmesser aus Sojalecithin enthält. Die Anwendung erfolgt mittels eines Pumpdispersers.

- 20 Zur verbesserten Versorgung der Haut mit Sauerstoff wurde bereits vorgeschlagen, Peroxide wie Wasserstoffperoxid zu verwenden, um über den gebildeten naszierenden Sauerstoff den Zellmetabolismus der Haut zu stimulieren. Die beträchtlichen Nebenwirkungen wie die Hautreizungen standen jedoch einer Anwendung entgegen. In der DE-A-25 34 315 wurde eine O₂-enthaltende kosmetologische Formulierung beansprucht, die sich aus einem O₂-gesättigten gasförmigen Fluorcarbon und einem Tensid in wäßriger Phase in einem Aerosolbehälter zusammengesetzt. Von Borgarello (EP-A-296661) wurde ein isotropes Einphasensystem für den kosmetischen Sektor entwickelt, wobei halogenierte Verbindungen als Sauerstoffträger wirken sollen. Eine typische Zusammensetzung besteht aus 34% einer Mischung von Perchlor-1-butyl-tetrahydrofuran und Polyfluor-1-propyltetrahydrofuran, 7% iso-Propanol, 49% Wasser und 10% Emulgator. Als Emulgatoren werden sehr stark grenzflächenaktive Fluortenside z. B. vom Perfluoralkansulfonsäureamid-Typ verwendet, die bei i.p. Anwendung in der Maus als extrem toxisch bekannt sind (LD₅₀ 0,1 bis 0,2 g/kg) und auch auf der Haut irritierend wirken. Weitere Lösungsmöglichkeiten haben zum Inhalt die Verwendung eines Hämolympheextraktes von Schalentieren oder eines Extraktes von Proteinen und Proteiden aus Rindermilz. Eine überzeugende und physikalisch nachweisbare Tonisierung und Belebung der Hautoberfläche ist mit den erwähnten Präparaten und Methoden nicht zu erreichen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, mit Hilfe einer kosmetischen Zusammensetzung mit einem Gehalt an Phospholipiden die Sauerstoffversorgung der Haut so zu verbessern, daß ein nachweisbarer Effekt erzielt wird.

- 35 Erfindungsgemäß besteht das Phospholipide enthaltende Kosmetikum aus asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die aus Phospholipiden und mit Sauerstoff beladenem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch bestehen, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100% w/v (w/v = Gewicht/Volumen) liegt, in einem für die kosmetische Anwendung geeigneten Trägerstoff.

- 40 Es können eine Vielzahl von Fluorcarbonen eingesetzt werden, z. B. aliphatische geradkettige und verzweigte Fluoralkane, mono- oder bicyclische und gegebenenfalls fluoralkylsubstituierte Fluorcycloalkane, perfluorierte aliphatische oder bicyclische Amine, Bis-(perfluoralkyl)-Ethene, Perfluorpolyether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt sind solche Fluorcarbone wie Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(Butyl)ethen oder Bis-Fluor(hexyl)ethen oder C₆—C₉-Perfluoralkane. Dabei liegt der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100% w/v, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100%. Ein besonders bevorzugter Bereich ist der von 70 bis 100% w/v.

- 45 Unter dem hier verwendeten Begriff "Fluorcarbone" werden perfluorierte oder hochfluorierte Kohlenstoffverbindungen oder Gemische verstanden, die in der Lage sind, Gase wie O₂ und CO₂ zu transportieren. Hochfluorierte Kohlenwasserstoffverbindungen sind im Sinne dieser Erfindung solche, bei denen die meisten Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind, so daß bei weiterem Ersatz nicht notwendigerweise die Fähigkeit zum Gastransport erhöht wird. Dies wird meist dann erreicht, wenn etwa bis zu 90% der Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind. Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Fluorcarbone, bei denen wenigstens 95% der Wasserstoffatome ersetzt sind, bevorzugter 98% und am bevorzugtesten 100%.

- 50 Als Phospholipide werden erfindungsgemäß natürliche Phospholipide wie Sojalecithin und Eilecithin, synthetische Phospholipide sowie auch hydrierte Lecithine, z. B. Phospholipone H oder teilhydrierte Phospholipide eingesetzt. Bei diesen Phospholipiden liegt der Gehalt an Phosphatidylcholin erfindungsgemäß im Bereich von 10 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 99% und insbesondere 70 bis 90%.

- 55 Neben Phosphatidylcholin können auch Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 10 Gew.-% und/oder geladene Phospholipide wie Phosphatidylethanolamin, n-Acetylphosphatidylethanolamin oder Phosphatidsäure im Konzentrationsbereich 0,1 bis 30 Gew.-% vorhanden sein.

- 60 Im Unterschied zu den bekannten wäßrigen Liposomen (Vesikel) tragen die erfindungsgemäßen Phospholipid-stabilisierten Aggregate in ihrem Kern hydrophobe Fluorcarbone, die zum Transport von Sauerstoff befähigt sind. Ihre grenzflächenchemische Stabilisierung erfolgt primär durch eine Monolayer mit inverser Anordnung und gegebenenfalls ein sich daran anschließender Aufbau von Bilayer-Schichten. Wegen der Besonderheit ihrer strukturellen Anordnung werden diese neuartigen Aggregate als asymmetrische lamellare Sauerstoff-Carrier bezeichnet. Ihre außergewöhnliche kolloidchemische Stabilität ist vermutlich auf die lamellare Struktur und auf die Oberflächenladung der Aggregate zurückzuführen. Letztere ist auf die Auswahl geeigneter Phospholipide beziehungsweise deren Mischungen natürlicher wie auch synthetischer Provenienz zurückzuführen. In erster Linie sind für eine vorteilhafte Wirkung in diesem Sinne Phospholipide, insbesondere Phosphatidylcholin im

genannten Konzentrationsbereich von 10 bis 99% in Verbindung mit Lysolecithinen der Konzentration von 0,1 bis 10% und/oder geladenen Phospholipiden im Konzentrationsbereich 0,1 bis 30 Gew.-% verantwortlich. Die angesprochene Wirkung der Phospholipide wird durch entsprechende negative Zeta-Potentiale und durch die Messung von Ladungsdichten (bei Titration mit einem kationischen Polyelektrolyten) verifiziert.

Der Vorzug der erfundungsgemäßen Phospholipiddispersionen besteht darin, daß durch eine zusätzliche über das Fluorcarbon vermittelte Sauerstoffversorgung die Durchblutung und damit die Stoffwechselprozesse in der epidermalen Schicht gefördert und der allgemeine Status der Hautatmung aktiviert wird. Mit der Erhöhung der Zellrespiration wird das natürliche Hautabwehrpotential gestärkt und die Eliminierung von Hauttoxinen gefördert. Darüber hinaus kommen durch die Anwendung des Kosmetikums in einer phospholipidstabilisierten Form wegen der wassertragenden lamellaren Schichtstrukturen die feuchtigkeitsspendende Wirkung und damit verbundene hautglättende Eigenschaften zum Tragen.

Im Gegensatz zu den eingangs erwähnten Präparaten zeigen die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen, daß die chemisch inerten Fluorcarbone auf Grund ihres außergewöhnlich hohen Sauerstoffflösevermögens bei topischer Anwendung in Form von asymmetrischen lamellaren Aggregaten die Haut vorteilhaft und dosiert mit Sauerstoff versorgen können. Das Eindringen der asymmetrischen lamellaren Aggregate konnte erstmals als eine Bestätigung des erfundungsgemäßen Effektes mit einer markierten Phospholipid-Dispersion an physiologisch intakter isolierter Haut durch ein spektroskopisches Verfahren bestätigt werden.

Die Anwendung als Kosmetikum ist nicht auf die Gesichtspartien des Menschen beschränkt, sondern betrifft alle epidermalen Bereiche des Körpers, eingeschlossen von Cellulitis betroffenes Fettgewebe mit mangelnder Durchblutung sowie den Bereich der Kopfhaut, dabei insbesondere die Haarzellen.

Die topische Anwendung von Fluorcarbon enthaltenden Phospholipid-stabilisierten Aggregaten auf der Haut ist bisher nicht bekannt. Fluorcarbone selbst sind chemisch und biologisch inerte organische Flüssigkeiten mit einem hohen Sauerstoffflösevermögen. Wegen dieser Eigenschaften wurden sie als Gasträger in Blutersatzemulsionen vorgeschlagen und auch am Menschen zur Anwendung gebracht (K.C. Lowe: Blood substitutes, Ellis-Horwood, Chichester, GB, 1988). Ebenso sind die natürlich vorkommenden Phospholipide wie Soja- oder Eilecithin toxikologisch unbedenklich und darüber hinaus als hautfreundlich und hautpflegend bekannt.

Die Fluorcarbone können entsprechend dem spezifischen Anwendungszweck nach O₂-Löslichkeit, Partialdampfdruck und Lipidlöslichkeit ausgewählt werden. Die kritische Löslichkeitstemperatur der Fluorcarbone (CST) in n-Hexan korreliert mit ihrer Löslichkeit in Lipiden, z. B. Zellmembranen, und stellt somit ein Maß für die Geschwindigkeit der Abgabe durch die Haut dar. So werden z. B. Perfluordecalin und Perfluoroctylbromid mit kleinen CST-Werten relativ schnell abgegeben, während andererseits F-Tributylamin mit einem hohen CST-Wert von 59°C auch eine hohe Halbwertszeit der Abgabe aufweist. Es wurde gefunden, daß sich Fluorcarbone beim Mischen ideal verhalten und ihre CST-Werte linear von der Zusammensetzung abhängen. Damit gelingt es durch Mischen verschiedener Fluorcarbone, definierte CST-Werte einzustellen, die durch individuelle Verbindungen oft nicht realisierbar sind. Diese Erkenntnis bietet die Möglichkeit, Fluorcarbonmischungen gezielt einzusetzen, um die Penetrationsgeschwindigkeit in die Haut und ihre Verweilzeit in positiver Weise zu beeinflussen.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Phospholipide enthaltenden Kosmetikums, das darin besteht, daß Phospholipide emulgiert werden mit einem Fluorcarbon oder einem Fluorcarbongemisch, welches mit Sauerstoff beladen ist, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100% w/v liegt, und die dabei erhaltenen asymmetrischen lamellaren Aggregate mit einer mittleren Teilchengröße von 50 bis 3000 nm in einen für die kosmetische Anwendung geeigneten Träger eingearbeitet werden. Dabei erfolgt eine Voremulgierung der Rohdispersion durch Zugabe des Fluorcarbons zu einer wäßrigen Phospholipidlösung bei einer Temperatur entsprechend den eingesetzten Ausgangsstoffen. Die Voremulgierung erfolgt zweckdienlich bei höheren Umdrehungszahlen z. B. 12 000 bis 15 000 U/min. Die eigentliche Homogenisierung erfolgt dann mit einem Hochdruckhomogenisator. Die Durchmesser der Aggregate liegen in der Größenordnung von 50 bis 3000 nm, vorzugsweise 140 bis 320 nm. Die Teilchengrößenverteilungen können durch Zentrifugieren vereinheitlicht beziehungsweise getrennt werden. Eine Hitzesterilisierung im Autoklaven ist ohne eine Beeinflussung der Teilchengrößen möglich. Zur Vermeidung von Autoxidationsprozessen im ungesättigten Fettsäurerest nativer Lipide können Antioxidantien, z. B. a-Tocopherol zugesetzt werden.

Die verfahrensgemäß eingesetzte Lipidfraktion enthält erfundungsgemäß Phosphatidylcholin in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 30—99% und insbesondere 70 bis 90%.

Die Einarbeitung der asymmetrischen lamellaren Aggregate als wirksame Substanz in Salben, Cremes, Lotions und anderen wäßrigen oder alkoholischen kosmetischen Formulierungen erfolgt in Abhängigkeit vom Anwendungszweck, wobei der Fluorcarbongehalt und damit die O₂-Verfügbarkeit in breiten Grenzen variiert werden kann. Die Aggregate können vor der Einarbeitung in alle kosmetischen Systeme wie z. B. Gele, Pasten, Puder, Salben, Cremes, Lotiosen und Wässer beziehungsweise alkoholische Auszüge mit gasförmigem Sauerstoff partiell beladen beziehungsweise gesättigt werden. Bereits die Sättigung mit dem Sauerstoff der atmosphärischen Luft durch die üblicherweise stattfindende Gleichgewichtseinstellung entsprechend dem Henry'schen Gesetz bietet eine höhere Sauerstoffkapazität als alle vergleichbaren bekannten Systeme.

Der Gehalt an asymmetrischen lamellaren Phospholipid-Aggregate in den kosmetischen Zubereitungen kann erfundungsgemäß im Bereich von 0,05 bis 80 Gew.-% liegen, vorzugsweise im Bereich von 0,05 bis 60% und insbesondere im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%. Besonders hervorzuheben ist, daß die erfundungsgemäßen asymmetrischen lamellaren Phospholipid-Aggregate nach Verarbeitung in den kosmetischen Zubereitungen unbbeeinflußt durch die Begleitstoffe vorliegen, was für ihre besondere Stabilität spricht.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden. In der dazugehörigen Zeichnung bedeuten

Fig. 1 Diagramm der kritischen Löslichkeitstemperaturen (CST) von Perfluorcarbongemischen in n-Hexan

mit Perfluordecalin als Ausgangspunkt

Fig. 2 Diagramm der kritischen Löslichkeitstemperaturen von Perfluorcarbongemischen in n-Hexan mit F-Octylbromid als Ausgangspunkt.

In Tabelle 1 sind einige ausgewählte Fluorcarbone und ihre O₂-Löslichkeit, ihr Dampfdruck und die kritische Löslichkeitstemperatur dargestellt. Ausgehend von diesen Werten können für Gemische von Fluorcarbonen die gewünschten Charakteristika bei der Penetrierung der Haut mit Hilfe einer kosmetischen Zusammensetzung ausgewählt werden.

Tabelle 1

	Fluorcarbon	O ₂ -Löslichkeit [ml O ₂ /100 ml FC]	Dampfdruck P _c [mm Hg]	CST [°C]
10	Perfluoroctylbromid	50	14	-24,5
15	Perfluordecalin	40	12,5	22
20	Bis-F(Butyl)ethen	50	12,6	22,5
25	F-cyclohexylmethylmorpholin	42	4	38,5
30	F-Tripropylamin	45	18,5	43
35	F-Dihexylether	45	2	59
40	F-Tributylamin	40	1	59
45	Perfluordecalin-F-Tributyl-amin 1/1	40	7	42
50	Perfluorbutyl-tetrahydrofuran	52	51	29
55	F-methylcyclohexan	57	180	8,2
60	F-Hexan	58	414	20

Beispiel 1

50 ml einer 10%igen wäßrigen Phospholipidlösung (Sojalecithin, 80% Phosphatidylcholin (PC)) werden gemeinsam mit 80 g eines hochreinen, keine H-Atome enthaltenden Fluorcarbongemisches (90% Perfluordecalin, 10% F-Dibutylmethylamin, kritische Löslichkeitstemperatur 26°C) mit einem Ultraschalldesintegrator unter Eiskühlung homogenisiert bis die Teilchengröße der Partikel einen mittleren Durchmesser von 244 nm aufweisen. Aus ³¹P-NMR-Messungen ist anhand der typischen Signalbreite wie auch aus elektronenmikroskopischen Aufnahmen die multilamellare Struktur der Aggregate aus Fluorcarbon und Phospholipid zu erkennen.

Die Aggregatdispersion lässt sich unproblematisch und ohne Beeinflussung ihrer Stabilität mit geeigneten Alkoholen zum Zweck der Sterilisierung mischen. Ein Zusatz von 30 ml Ethanol erzeugt Keimfreiheit, wobei die resultierende Dispersion folgende Zusammensetzung aufweist:

62% w/v Fluorcarbone; 9,7% Phospholipide; 19% Ethanol

Das Zeta-Potential von minus 61 mV belegt eine durch die Phospholipide erzeugte negative Oberflächenladung mit einer elektrostatischen Stabilisierung der Dispersion. Nach Sättigung mit gasförmigem Sauerstoff wird die Dispersion in eine mit den asymmetrischen lamellaren Aggregaten verträgliche, nicht wechselwirkende Salbengrundlage eingearbeitet. Das dabei erhaltene Kosmetikum hat folgende Zusammensetzung:

20 ml PhospholipidDispersion (5 g Fluorcarbon, 2,2 g Phospholipid)
 65 ml wäßrige Phase (Polyacrylgel, Glycerol, Polyethylenglycole, Methylparaben)
 60 15 ml ölige Phase (Mineralöl, Cetylalkohol, Triglyceride).

In der Creme liegen die asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate unbeeinflusst durch die Begleitstoffe vor.

Beispiel 2

18 g lyophilisiertes Phospholipid der Zusammensetzung [60% PC, 20% PE (Phosphatidylethanolamin)] werden in 90 ml sterilisiertem Wasser gelöst und mit 16 ml unvergälltem Ethanol versetzt. Mit einem mechanischen

DE 42 21 255 A1

hochtourigen Rührer (Ultra-Turrax, 15 000 U/min) wird die Dispersion gerührt und dabei nacheinander Perfluordecalin (CST 22 C) dem auf 20°C temperierten Rührbehälter zugesetzt. Die Rohdispersion wird in einem Hochdruckhomogenisator vom Typ Manton Gaul in bei 500 atm im Inertgasstrom homogenisiert. Mit Beginn des vorletzten Durchlaufs werden der Dispersion α -Tocopherolacetat zur Vermeidung von Autoxidationsprozessen und als Fänger für freie Radikale zu 0,1% zugesetzt.

Die mit dem Photonenkorrelationsspektrometer N-4 MD (Coultronics) durchgeführten Messungen bestätigen das Vorliegen einer unimodalen Teilchengrößeverteilung und einen mittleren Teilchendurchmesser von 128 nm. Die asymmetrischen lamellaren Phospholipid-Aggregate liegen in konzentrische angeordneten, ungeordneten Schichten vor, wie aus Kryo-elektronenmikroskopischen Aufnahmen anschaulich zu erkennen ist. Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei Anwendung des "negative staining" sind in Übereinstimmung damit. Nach ^{31}P -NMR-Untersuchungen liegen die asymmetrischen lamellaren Aggregate im unilamellaren Zustand vor mit einem Zeta-Potential von minus 76 mV.

Die Zusammensetzung der Dispersion beträgt

48% w/v Perfluordecalin
13% Phospholipide
9% Ethanol.

Beispiel 3

80 g n-F-Hexan, das im Gemisch mit seinen perfluorisierten Isomeren vorliegt (CST 20°C) wurden mit 9,5 Gramm Eigelb 3-sn Phosphatidylcholin in 47 ml deionisiertem und sterilisiertem Wasser unter Inertgasbedingungen bei Zusatz von 0,2% dl- α -Tocopherol zu einer Rohdispersion mechanisch voremulgiert. Die Rohemulsion wurde im Druckhomogenisator bei Drücken von 500 atm bei einem geeigneten Temperaturregime und unter Kontrolle der Teilchengrößen homogenisiert. Die erhaltene Dispersion weist eine mittlere Viskosität und einen Teilchendurchmesser von 294 nm auf. Nach Zusatz von 8 ml Propylenglycol wurde im Langzeitversuch Stabilität und Keimfreiheit (Keimzahl kleiner als 100 K/g) bei Raumtemperatur beobachtet. Eine Verdünnung, z. B. bei der Herstellung von Lotionen, ist ohne eine Änderung wichtiger kolloidchemischer Parameter problemlos möglich.

Untersuchungen der Dispersion mit dem Lichtmikroskop im polarisierten Licht zeigen das Vorliegen eines isotropen Einphasensystems an, in dem flüssig-kristalline Strukturen nicht existent sind.

Beispiel 4

In vivo Nachweis der Liposomen-Penetration

Eine frisch isolierte physiologisch intakte Haut wurde mit ihrer Innenseite auf einen O₂-Sensor (Clark-Elektrode) fixiert und die Epidermis mit einer O₂-transportierenden Dispersion mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten benetzt. Unter diesen Bedingungen zeigt die Elektrode keinen O₂-Partialdruck an. Nach 57 Minuten Penetrationsdauer hatten die Aggregate den dermalen Hautabschnitt im Meßbereich der Elektrode erreicht. Der O₂-Partialdruck stieg auf einen Wert von 159 mm Hg an. Die Penetrationsgeschwindigkeit in der Haut ist abhängig von Art und Größe der Aggregate.

Beispiel 5 bis 19

Die folgenden Beispiele beschreiben kosmetische Formulierungen für spezielle Anwendungen. Die darin enthaltenen Angaben in Prozent sind Gewichtsprozente.

Beispiel 5

Emulsion (Körperlotion)

Polyacrylsäure	0,30%	
TEA	0,30%	
p-Methylhydroxybenzoat	0,20%	
p-Propylhydroxybenzoat	0,10%	
Imidazolidinylharnstoff	0,20%	
Na-EDTA	0,06%	
Cetyl/Stearylalkohol	1,00%	
Stearinsäure	1,00%	
Isopropylmyristinat/-palmitat	3,00%	
Paraffinum subl.	4,00%	
Jojoba-Öl	2,00%	
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	10,00%	
Parfümöl	1,00%	
demineralisiertes Wasser	q.s.	

Beispiel 6

Emulsion (Creme)

5	Polyacrylsäure	0,30%
	Propylenglycol	5,00%
	TEA	0,30%
	Emulgator 1	6,00%
10	Emulgator 2	4,50%
	Aloe vera	2,00%
	Reisschalenöl	1,50%
	Cetyl/Stearylalkohol	1,00%
	Jojoba-Öl	1,50%
15	p-Methylhydroxybenzoat	0,20%
	p-Propylhydroxybenzoat	0,10%
	Imidazolidinylharnstoff	0,20%
	asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	50,00%
20	Parfümöl	1,00%
	demineralisiertes Wasser	q.s.

Beispiel 7

Emulsion (Reinigungsemulsion)

25	Polyacrylsäure	0,10%
	Propylenglycol	3,00%
	TEA	0,10%
30	Emulgator 1	5,00%
	Emulgator 2	2,50%
	Linalol-Öl	1,30%
	Avocado-Öl	2,00%
35	Jojoba-Öl	1,50%
	p-Methylhydroxybenzoat	0,20%
	p-Propylhydroxybenzoat	0,10%
	Imidazolidinylharnstoff	0,20%
40	asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	0,10%
	Parfümöl	0,25%
	demineralisiertes Wasser	q.s.

Beispiel 8

Emulsion (Maske)

45	Polyacrylsäure	0,30%
	Emulgator 1	5,00%
	Emulgator 2	6,00%
	TEA	0,30%
	Aloe vera	1,50%
50	Jojoba-Öl	1,50%
	p-Methylhydroxybenzoat	0,20%
	p-Propylhydroxybenzoat	0,10%
	Imidazolidinylharnstoff	0,20%
55	asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	40,00%
	Parfümöl	0,50%
60	demineralisiertes Wasser	qs

Beispiel 9

Gel (Gelmaske)

Polyacrylsäure	1,30%	5
Hydroxyethylcellulose	0,20%	
Propylenglycol	10,00%	
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	40,00%	
TEA	0,10%	
p-Methylhydroxybenzoat	0,20%	10
Imidazolidinylharnstoff	0,30%	
Parfümöl	0,50%	
demineralisiertes Wasser	qs	
		15

Beispiel 10

Sonnenschutzmittel

Emulgatorensystem bestehend aus asymmetrischen lamellaren Phospholipid-Aggregaten, Stabilisatoren, Polyglycerinester, Polyoxyethylenester, Isopropylpalmitat	34,00%	20
Glycerin	5,00%	25
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	0,50%	
UV-Filter 1	3,00%	
UV-Filter 2	3,00%	
p-Methylhydroxybenzoat	0,20%	
p-Propylhydroxybenzoat	0,10%	30
Imidazolidinylharnstoff	0,30%	
Parfümöl	1,00%	
demineralisiertes Wasser	qs	
		35

Beispiel 11

Shampoo

Natriumlaurylethersulfat	35,00%	40
Fettsäureamidoalkylbetain	10,00%	
Perglanzkonzentrat	5,00%	
Alkylamidosulfosuccinat	5,00%	
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	7,50%	
Luviquat	1,00%	45
Eiweißhydrolysat	1,00%	
Konservierungsmittel	0,40%	
Citronensäure	0,05%	
Parfüm	0,50%	50
Steinsalz	0,50%	
demineralisiertes Wasser	qs	
		55

60

65

Beispiel 12

Duschbad

5	Natriumlaurylethersulfat	45,00%
	Fettsäureamidoalkylbetain	10,00%
	Perglanzkonzentrat	5,00%
	asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	12,00%
10	Citronensäure	0,05%
	Konservierungsmittel	0,40%
	Parfüm	1,50%
	Steinsalz	1,50%
	demineralisiertes Wasser	qs

15

Beispiel 13

Haarkur

20	Polycrylsäure	0,50%
	Chelaplex	0,006%
	TEA	0,50%
25	Propylenglykol	6,50%
	asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	20,00%
	Konservierungsmittel	0,50%
	Parfüm	1,50%
	demineralisiertes Wasser	qs

30

Beispiel 14

Deo-Creme

35	Emulgator 1	8,00%
	Emulgator 2	4,00%
	Jojoba-Öl	5,00%
	Aloe vera	5,00%
40	Propylenglycol	6,00%
	Menthol	0,10%
	Polycrylsäure	0,15%
	TEA	0,13%
45	Konservierungsmittel	0,50%
	asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	25,00%
	Parfüm im Deo-Wirkstoff	1,50%
	demineralisiertes Wasser	qs

50

Beispiel 15

After Shave-Balsam

55	Polycrylsäure	0,20%
	Chelaplex	0,006%
	TEA	0,20%
	Wachs	1,00%
60	Glycerin	4,00%
	Jojoba-Öl	4,00%
	Reisschalenöl	4,00%
	Ethanol	10,00%
	asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	37,00%
65	Konservierungsmittel	0,50%
	Parfüm	1,50%
	demineralisiertes Wasser	qs

Beispiel 16

Make up

Emulgatorensystem bestehend aus Polyglycerinester, Paraffinum, Polyoxyethylenester, Isopropylpalmitat, Wachse	25,00%	5
Aloe vera	2,00%	
Glycerin	5,00%	
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	0,50%	10
Konservierungsmittel	0,50%	
asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	37,00%	
Farbe 1	8,50%	
Parfüm	1,00%	
demineralisiertes Wasser	qs	15

Beispiel 17

Augen Make-up 20

Carbopol	0,20%	
TEA	0,20%	
Sorbit	10,30%	25
Konservierungsmittel	0,50%	
Paraffinöl	2,50%	
asymmetrisch lamellare Phospholipid-Aggregate	8,00%	
Emulgator	3,70%	
Mineralöl	2,90%	30
Ethanol	5,00%	
Farbe	8,00%	
demineralisiertes Wasser	qs	35

Beispiel 18

Lidpuder gepreßt mit Lichtschutzfaktor 40

Talkum	40,00%	
Mg-Carbonat	1,50%	
Mg-Stearat	2,50%	
Kaolin	2,20%	
Farben	15,80%	45
Perglanzpigmente	21,50%	
Parfümöl	1,50%	
Seidenprotein	5,00%	
Emulsion als Prozeßvermittler		50
Emulgator	4,50%	
Siliconöl, flüchtig	2,50%	
asymmetrisch lamellare Phospholipid-Aggregate	2,50%	
UV-Filter	2,00%	
Konservierung	0,30%	55
demineralisiertes Wasser	qs	

60

65

Beispiel 19

Make up — Transparentpuder gereßt mit Lichtschutzfaktor

5	Talkum	70,50%
	Kaolin	10,00%
	Mg-Carbonat	2,50%
	Mg-Stearat	1,50%
10	Seidenprotein	2,50%
	Farben	4,50%
	Glanzpigmente	7,50%
	Parfümöl	1,00%
	Emulsion als Prozeßvermittler	
15	Emulgator	4,50%
	Siliconöl flüchtig	2,50%
	asymmetrische lamellare Phospholipid-Aggregate	2,50%
	UV-Filter	2,00%
20	Konservierung	0,30%
	demineralisiertes Wasser	qs

Patentansprüche

- 25 1. Phospholipide enthaltendes Kosmetikum, gekennzeichnet durch asymmetrische lamellare Aggregate, bestehend aus Phospholipiden und mit Sauerstoff beladenem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100% Gewicht/Volumen liegt, in einem für die kosmetische Anwendung geeigneten Träger.
- 30 2. Kosmetikum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die lamellaren Aggregate von deren Fluorcarbon-Kern ausgehend eine asymmetrische, vorzugsweise dreischichtige Struktur aufweisen.
- 35 3. Kosmetikum nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus aliphatischen geradkettigen und verzweigten Fluoralkanen, mono- oder bicyclischen gegebenenfalls fluoralkylsubstituierten Fluorcycloalkanen, perfluorierten aliphatischen oder bicyclischen Aminen, Bis-(perfluoralkyl)-ethenen, Perfluorpolyethern oder deren Gemischen ausgewählt sind.
- 40 4. Kosmetikum nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(butyl)ethen oder C₆—C₉-Perfluoralkanen besteht.
- 45 5. Kosmetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100% Gewicht/Volumen liegt, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100%, insbesondere im Bereich von 70 bis 100%.
6. Kosmetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Phospholipide ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus natürlichen Phospholipiden wie Sojalecithin und Eilecithin sowie synthetischen Phospholipiden, hydrierten Lecithinen und/oder teilhydrierten Phospholipiden.
7. Kosmetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendete Lipidfraktion Phosphatidylcholin in einem Anteil von 10 bis 99 Gew.-% enthält, vorzugsweise 30 bis 99% und insbesondere 70 bis 90%.
8. Kosmetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß neben Phosphatidylcholin Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 1 bis 10 Gew.-% vorhanden sind.
9. Verfahren zur Herstellung eines Phospholipide enthaltenden Kosmetikums, dadurch gekennzeichnet, daß Phospholipide emulgiert werden mit einem mit Sauerstoff beladenen Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100% Gewicht/Volumen liegt, und die dabei erhaltenen asymmetrischen lamellaren Aggregate mit einer Teilchengröße von 50 bis 1000 nm in einen für die kosmetische Anwendung geeigneten Träger eingearbeitet werden.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus aliphatischen geradkettigen und verzweigten Fluoralkanen, mono- oder bicyclischen gegebenenfalls fluoralkylsubstituierten Fluorcycloalkanen, perfluorierten aliphatischen oder bi-cyclischen Aminen, Bis-(perfluoralkyl)-ethenen, Perfluorpolyethern oder deren Gemischen ausgewählt sind, und vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(butyl)ethen oder C₆—C₉-Perfluoralkanen besteht.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100% Gew./Vol. liegt, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100%.
12. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Phospholipide im Kosmetikum im Bereich von 0,9 bis 15 Gew.% liegt, insbesondere im Bereich von 2 bis 9%.
13. Verwendung eines Phospholipid enthaltenden Kosmetikums zur Steuerung der Sauerstoffversorgung der Haut durch Auftragen eines Systems mit einem asymmetrischen lamellaren Sauerstoff-Carrier, enthaltend Phospholipide und Fluorcarbone im Bereich von 0,2 bis 100% Gewicht/Volumen, wobei die Penetration in die Haut über die Carrier-Struktur der Phospholipid-Aggregate und die kritische Löslichkeitstemperatur der Fluorcarbone (in n-Hexan) gesteuert wird, und das System in einem für die kosmetische Anwen-

DE 42 21 255 A1

dung üblichen Träger wie Salben, Cremes, Lotionen, Wässer, alkoholische Auszüge, Pasten, Gele, Puder, Tinkturen verteilt oder gegebenenfalls auf einem Verband oder einem Pflaster oder als Spray vorliegt.
14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Phosphatidylcholin in der eingesetzten Lipidfraktion im Bereich von 10 bis 99 Gew.-% liegt, vorzugsweise 30 bis 99% und insbesondere 70 bis 90%.

5

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

Fig. 1



